

97-146495/14 B02 BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

BOEF 95.08.23

*DE 19530996-A1

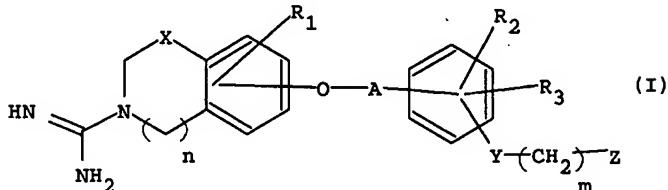
95.08.23 95DE 030996 (97.02.27) C07D 217/04, A61K 31/47, C07D 233/46, 267/14, 403/12, 413/12, 405/12, 401/12, 233/46, A61K 31/55

New benzo-heterocyclic amidine derivs. (cyclic guanidine cpds.) - useful as factor Xa inhibitors for treating thromboembolic disorders

C97-046900

Addnl. Data: KUCZNIERZ R, STEGMEIER K, LEINERT H, GRAMS F, VON DER SAAL W

N-Amidino-benzo-heterocyclic cpds. of formula (I) and their hydrates, solvates, salts and optical isomers are new.



R₁-R₃ = H, halo, OH, hydroxyalkyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy,

B(6-H, 14-C3, 14-F4, 14-J1) .4

aralkoxy, alkenyloxy, alkynylloxy, COOH, alkoxy carbonyl, alkenyloxy carbonyl, alkynylloxy carbonyl, carboxy alkyl, alkoxy carbonyl alkyl, alkenyloxy carbonyl alkyl or alkynylloxy carbonyl alkyl;

A = alkylene (opt. subst. by substituents such as (sic) OH, COOH, alkoxy carbonyl or halo);

X = bond, alkylene or alkylene-oxy;

Y = bond, chalcogen or CO;

Z = satd. or unsatd., opt. subst., heterocyclic or carbocyclic ring system, opt. subst. amino, OH, COOH, alkoxy carbonyl or alkyl;

n = 1 or 2;

m = 0-4.

USE

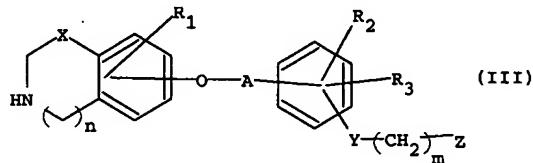
(I) are used for treating or preventing thromboembolic disorders (claimed), such as thrombosis, stroke, myocardial infarct, inflammation and arteriosclerosis. They are reversible factor Xa inhibitors.

Dosage is 10-1500 mg/day. Admin. is oral or by injection.

| DE 19530996-A+

PREPARATION

Claimed prepn. comprises reacting non-amidine cpds. of formula (III) with a guanylating reagent (sic) such as 1H-pyrazole-1-carboxamidine or S-methylisothiourea, in an inert solvent such as DMF, dioxan, DMSO or toluene at 0 °C- solvent b. pt. in the presence of a base such as NEt₃, N-methylmorpholine, pyridine or ethyldiisopropylamine.



EXAMPLE

A soln. of 1.65 g ethyl [4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-yloxy)]-acetate dihydrochloride and 2 g 1H-pyrazole-1-carboxamidine hydrochloride in 2.5 ml DMF was treated at 5°C with 9.3 ml diisopropylethylamine, stirred at room temp. for 48 hr, and worked up to give 1.5 g (77.7%) of ethyl 2-(4-(1-amidino-4-

piperidinyloxy)phenyl)-2-(2-amidino-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinylloxy)-acetate dihydrochloride, m.pt. 120°C.

No activity data given. (LJ)

(16pp367DwgNo.0/0)

| DE 19530996-A



// (C07D 401/12,217:04,207:12) (C07D 401/12,217:22,207:12) (C07D 403/12,207:12,209:46,223:16) (C07D 405/12,217:04,309:10) (C07D 413/12,207:12,267:14) C07D 295/24

⑯ Anmelder:

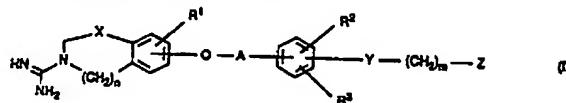
Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE

⑯ Erfinder:

Kucznerz, Ralf, Dipl.-Chem. Dr., 68549 Ilvesheim, DE; Stegmeier, Karlheinz, Dipl.-Chem. Dr., 68486 Heppenheim, DE; Leinert, Herbert, Dipl.-Chem. Dr., 68486 Heppenheim, DE; Grams, Frank, Dipl.-Chem., 80688 München, DE; Von der Saal, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 69469 Weinheim, DE

⑯ Cyclische Guanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel

⑯ Verbindungen der Formel I



n 1 oder 2 bedeutet und
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,
sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze
davon und optische Isomere, Verfahren zu ihrer Herstellung
und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur
Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

in der
R¹, R², R³ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein
Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe,
eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinylgruppe,
eine Alkoxygruppe, eine Arealkyoxygruppe, eine Alken-
yloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe,
eine Alkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe,
eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, ei-
ne Alkoxy carbonylalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylal-
kylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeu-
ten,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeu-
tet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-,
Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatomen ver-
sehen ist;

X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkenyloxygruppe
bedeutet;

Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbo-
nylgruppe sein kann;

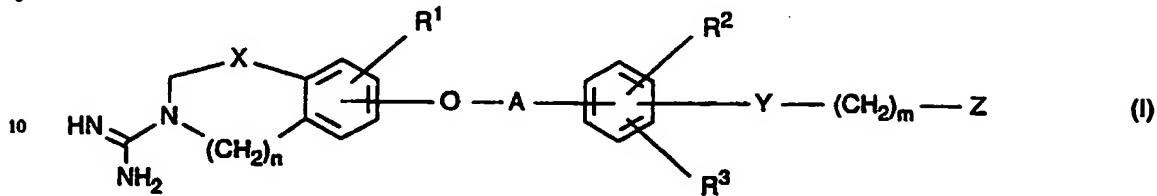
Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substi-
tuiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem,
eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hy-
droxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonyl-
gruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;

DE 195 30 996 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue cyclische Guanidine der allgemeinen Formel I

5



15 in der
 R¹, R², R³ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxy carbonylgruppe, eine Alkinyloxy carbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkyloxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxy carbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxy carbonylalkylgruppe bedeuten,
 20 A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist;
 X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe bedeutet;
 Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann;
 25 Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;
 n 1 oder 2 bedeutet und
 m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,
 30 sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomerengemische dieser Verbindungen.

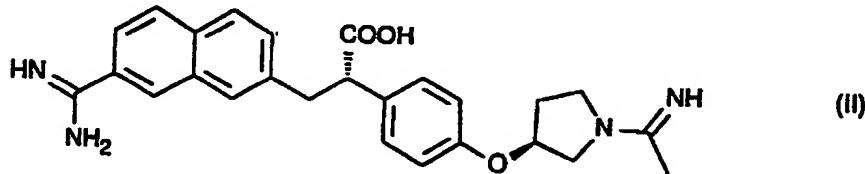
Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

35 Die cyclischen Guanidine der allgemeinen Formel I, ihre Solvate und ihre Salze greifen durch reversible Inhibition von Faktor Xa in den Prozeß der Blutgerinnung ein und verhindern somit die Entstehung von Gerinnungsthromben. Sie können deshalb bei der Bekämpfung und Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose, verwendet werden.

40 Faktor Xa ist eine Serinprotease des Gerinnungssystems, die die proteolytische Umwandlung von Prothrombin in Thrombin katalysiert. Thrombin, als letztes Enzym der Gerinnungskaskade, spaltet einerseits Fibrinogen zu Fibrin, das nach Quervernetzung mittels Faktor XIIIa zu einem unlöslichen Gel wird und die Matrix für einen Thrombus bildet, andererseits aktiviert es durch Proteolyse seines Rezeptors auf den Blutplättchen die Plättchenaggregation und trägt auf diesem Weg ebenfalls zur Thrombusbildung bei. Bei der Verletzung eines Blutgefäßes sind diese Prozesse notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Unter normalen Umständen sind keine meßbaren Thrombin-Konzentrationen im Blutplasma vorhanden. Ansteigen der Thrombinkonzentration kann 45 zur Ausbildung von Thromben und damit zu thromboembolischen Krankheiten führen, die vor allem in den Industriestaaten sehr häufig auftreten. Durch Hemmung von Faktor Xa kann die Entstehung von Thrombin verhindert werden.

50 Kürzlich wurde berichtet, daß Amidinoarylpropansäure-Derivate wie (+)-(2S)-2-[4-[(35)-1-Acetimidoyl-3-pyrrolidinyl]oxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl)propansäure-Hydrochlorid-Pentahydrat (DX-9065a; Formel II) Faktor Xa-Inhibitoren sind (J. Med. Chem. 1994, 37, 1200-1207; Thrombosis and Haemostasis 1994, 71, 314-319; EP-0-540-051-A1).

55



60

Die erfindungsgemäßen, neuen cyclischen Guanidine der allgemeinen Formel I sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon stellen wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar.

65 In der allgemeinen Formel I können die Substituenten R¹, R² und R³ gleich oder verschiedenartig sein. Halogene als Substituenten R¹, R², R³ in der allgemeinen Formel I bedeuten Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, bevorzugt jedoch Fluor-, Chlor- oder Bromatome.

Bedeutet R¹, R², R³ in der allgemeinen Formel I eine Hydroxyalkylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-,

Hydroxypropyl-, Hydroxybutyl-, Hydroxypentyl und die Hydroxyhexylgruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl-, t-Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkenylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Vinyl-, 1-Propenyl-, 2-Propenyl-, 2-Methyl-2-propenyl-, 1-Butenyl-, 1-Pentenyl- und die 1-Hexenylgruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkinylgruppe, so kann diese geradkettig oder verzweigt sein und 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten. Bevorzugt sind die Ethinyl und die Propargylgruppe.

Alkoxygruppen als Substituenten R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propyloxy-, i-Propyloxy-, n-Butyloxy-, i-Butyloxy-, tert-Butyloxy-, Pentyloxy- und die Hexyloxygruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Aralkyloxygruppe, so enthält diese eine mit einer geradkettigen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylkette verknüpfte Phenylgruppe. Bevorzugt ist dabei die Benzyloxygruppe.

Alkenyloxygruppen als Substituenten R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten 2 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Vinyloxy- und Allyloxygruppe.

Alkyloxygruppen als Substituenten R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten 2 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt ist die Propargyloxygruppe.

Alkoxy carbonylgruppen als Substituenten R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1, R^2, R^3 eine Alkenyloxy carbonylgruppe, so enthält diese geradkettige oder verzweigte Alkenyle mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Allyloxy carbonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I R^1, R^2, R^3 eine Alkyloxy carbonylgruppe, so enthält diese geradkettige oder verzweigte Alkinyle mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist die Propargyloxy carbonylgruppe.

Carboxyalkylgruppen als Substituenten R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I enthalten Alkyle mit 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Carboxymethyl-, die Carboxyethyl- sowie die Carboxypropylgruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkyloxy carbonylalkylgruppe, so sind unter den Alkylresten jeweils geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, zu verstehen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonylmethyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, Methoxycarbonylethyl-, Ethoxycarbonylethyl-, Methoxycarbonylpropyl und die Ethoxycarbonylpropylgruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkenyloxy carbonylalkylgruppe, so sind die Alkenylreste geradkettig oder verzweigt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Allyloxy carbonylmethyl-, Allyloxy carbonylethyl und die Allyloxy carbonylpropylgruppe.

Bedeutet R^1, R^2, R^3 in der allgemeinen Formel I eine Alkyloxy carbonylalkylgruppe, so sind die Alkinyreste geradkettig oder verzweigt mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Propargyloxy carbonylmethyl-, Propargyloxy carbonylethyl- und die Propargyloxy carbonylpropylgruppe.

In der allgemeinen Formel I kann die mit A bezeichnete Gruppe eine Einfachbindung bedeuten oder eine Methylengruppe, die unsubstituiert oder mit einer Carboxylgruppe oder Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatome tragen kann.

Alkoxy carbonylgruppen als Substituenten der Methylen- oder Alkylengruppe der Gruppe A enthalten geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe bevorzugt sind.

Halogene als Substituenten der geradkettigen oder verzweigten Alkylengruppe der Gruppe A können Fluor-, Chlor-, Brom- und Iodatome, bevorzugt jedoch Chlor- oder Bromatome sein.

In der allgemeinen Formel I kann die mit X bezeichnete Gruppe eine Einfachbindung, eine Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein Methylenoxy-Fragment bedeuten.

In der allgemeinen Formel I kann Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom, insbesondere Sauerstoff oder ein Schwefel, oder eine Carbonylgruppe bedeuten.

Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I die Gruppe Z ein gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclicsches Ringsystem, so versteht man darunter ein Ringsystem mit 5 bis 7 Ringgliedern, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bevorzugt Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, Hexahydroazepin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, Tetrahydrothiophen, 4,5-Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, 1H-Azepin, 3H-Azepin, 1,2-Diazepin, 1,4-Diazepin, Furan, Thiophen, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Pyrazol, Pyrrolidin, Imidazolidin, Piperidin, insbesondere Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morphin, Tetrahydrofuran, Tetrahydropyran, 4,5-Dihydroimidazol, Pyrrol, Imidazol. Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I die Gruppe Z ein gesättigtes oder ungesättigtes carbocyclicsches Ringsystem, so versteht man darunter ein Ringsystem mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, oder Phenyl. Die heterocyclicschen oder carbocyclicschen Reste Z können gewünschtenfalls einen oder zwei Substituenten wie Nitril, Carboxyl, C_1-C_6 -Carboxyalkyl, C_1-C_6 -Alkyloxy carbonyl- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Alkyl, Imino, C_1-C_6 -Alkylimino, Carboxylimino, Amidino, Formimidoyl, C_1-C_6 -Alkanimidoyl, C_3-C_6 -Cycloalkananimidoyl, Benzimidoyl, C_1-C_6 -Alkylcarbonyl, C_1-C_6 -Alkyloxy carbonyl, C_3-C_6 -Alkenyloxy carbonyl, Benzyloxycarbonyl, Carbamoyl, Mono-

5

10

15

20

25

30

35

45

50

55

60

65

oder Di-(C₁—C₆)-alkylcarbamoyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-(C₁—C₆)-alkylaminocarbonyl, bevorzugt Carboxyl, C₁—C₆-Carboxyalkyl, C₁—C₆-Alkyloxycarbonyl-C₁—C₆-alkyl, Amidino, Formimidoyl, C₁—C₆-Alkanimidoyl, C₃—C₆-Cycloalkanimidoyl, Benzimidoyl, C₁—C₆-Alkyloxycarbonyl, C₃—C₆-Alkenyloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl tragen, wobei die Spezifizierung (C₁—C₆) jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet, während (C₃—C₆) wahlweise für eine Cycloalkylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen stehen kann.

5 Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Aminogruppe, so kann diese substituiert sein, und zwar mit einer oder zwei C₁—C₆-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, mit einer oder zwei Aralkylgruppen, vorzugsweise Benzyl, mit einer C₁—C₆-Alkyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise t-Butyloxycarbonyl, mit einer C₃—C₆-Alkenyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise Allyloxycarbonyl oder mit einer Aralkyloxycarbonylgruppe, vorzugsweise Benzyloxycarbonyl. Die Spezifizierung (C₁—C₆) steht hier jeweils für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, während (C₃—C₆) wahlweise eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet.

10 15 Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Alkoxy carbonylgruppe, so kann diese geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen enthalten wobei die Methoxycarbonyl und die Ethoxycarbonylgruppe bevorzugt sind.

15 20 Bezeichnet die Gruppe Z in der allgemeinen Formel I eine Alkylkette, so ist diese geradkettig oder verzweigt und enthält 1 bis 6 Kohlenstoffatome, die eine oder mehrere Hydroxygruppen tragen kann, die ihrerseits unabhängig voneinander mit C₁—C₆-Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl oder mit Aralkylgruppen, vorzugsweise Benzyl oder mit C₃—C₆-Alkenylgruppen, vorzugsweise Allyl, verethert sein können. Die Spezifizierung (C₁—C₆) steht hier für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, während (C₃—C₆) wahlweise eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppierung mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen kennzeichnet.

25 25 Die Zahl n bedeutet 1 oder 2 und die Zahl m bedeutet eine ganze Zahl zwischen 0 und 4.

25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Methoxycarbonyl- oder eine Ethoxycarbonylgruppe bedeutet;

30 R², R³ gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Carboxymethylgruppe, eine Carboxyethylgruppe, eine Carboxymethoxygruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylethylgruppe, eine Methoxycarbonylmethoxy- oder Ethoxycarbonylmethoxygruppe bedeuten;

35 A eine Methylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer Carboxyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- oder Hydroxymethylgruppe substituiert sein kann;

35 X eine Einfachbindung, eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe oder das Fragment —CH₂—O— bedeutet;

35 Y ein Sauerstoffatom bedeutet;

40 Z einen 4-Tetrahydropyranylrest, einen 2-Tetrahydrofuranrest, einen 3-Tetrahydrofuranrest, eine Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Guanidinogruppe, eine freie oder gegebenenfalls ethylenverbrückte Amidinogruppe, einen 4-Imidazolylrest, einen in 2-Stellung imino- oder ethoxycarbonylimino-substituierten 5-Hexahydropyrimidinrest bedeutet, oder

45 einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 2-Pyrrolidinylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 3-Pyrrolidinylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 4-Piperidinylrest bedeutet, wobei der Substituent eine Amidinogruppe, eine Formimidoylgruppe, eine Acetimidoylgruppe, eine Ethylimidoylgruppe, eine n-Butylimidoylgruppe, eine Cyclopropylimidoylgruppe, eine N-Methylacetimidoylgruppe, eine Benzimidoylgruppe, eine Acetylgruppe oder eine N,N-Dimethylaminocarbonylgruppe sein kann;

45 n 1 oder 2 und

45 m 0, 1, 2 oder 3 sein kann.

50 50 Unter den physiologisch verträglichen Salzen der allgemeinen Formel I versteht man beispielsweise Formiate, Acetate, Caproate, Oleate, Láctate oder Salze von Carbonsäuren mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen oder Salze von Dicarbonsäuren und Tricarbonsäuren wie Citrate, Malonate und Tartrate oder Alkansulfonate mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder p-Toluolsulfonate oder Salicylate oder Trifluoracetate oder Salze von physiologisch verträglichen Mineralsäuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure. Die Verbindungen der Formel I mit freier Carboxylgruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkyllammoniumsalze, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Tetramethylammoniumsalz.

55 60 Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

60 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomerengemische von Verbindungen der allgemeinen Formel I.

65 Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z. B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

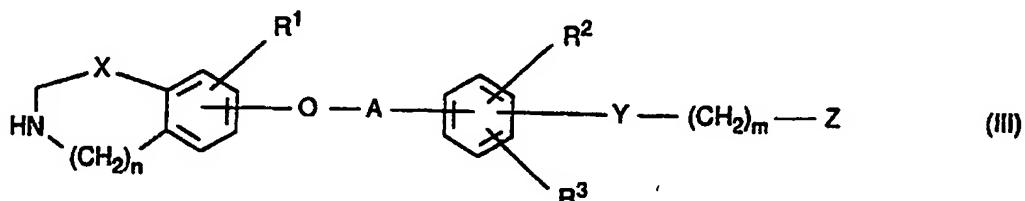
65 Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die

bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethyleniamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10—1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2—3 mal pro Tag 1—2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5—500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1—2 Tabletten mit 20—700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1—8 mal pro Tag oder durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei 50—2000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden.

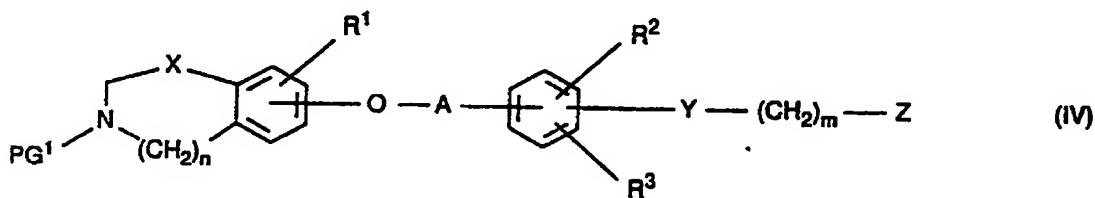
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel III



in der R^1 — R^3 , A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Guanylierungsreagenz wie beispielsweise 1H-Pyrazol-1-carboxamidin oder S-Methylthioharnstoff in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 30°C in Gegenwart einer Hilfsbase wie z. B. Triethylamin, 30 N-Methylmorpholin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin zur Reaktion bringt.

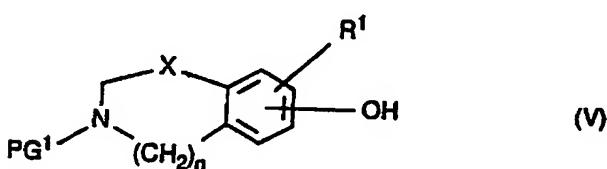
Enthält die Verbindung der allgemeinen Formel III auch an anderen Stellen, beispielsweise in der Gruppe Z, eine freie Aminogruppe, so wird diese unter den Reaktionsbedingungen nach dem oben genannten Verfahren ebenfalls guanyliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



in der R^1 — R^3 , A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und PG¹ eine Schutzgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe, die t-Butyloxycarbonylgruppe oder die Allyloxycarbonylgruppe bedeutet, mit einem die Schutzgruppen abspaltenden Reagenz zur Reaktion bringt. Die Schutzgruppenabspaltung erfolgt nach den in der Peptidchemie üblichen Methoden durch saure Reagentien wie z. B. Bromwasserstoff in Eisessig oder Trifluoressigsäure oder etherische HCl-Lösung oder hydrogenolytisch oder durch palladium- oder rhodiumkatalysierte Spaltung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden hergestellt, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R^1 , PG¹, X und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

5

10

15

20

25

30

35

40

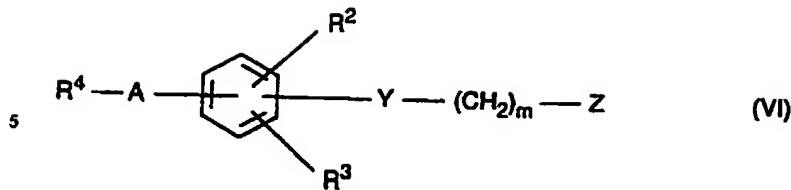
45

50

55

60

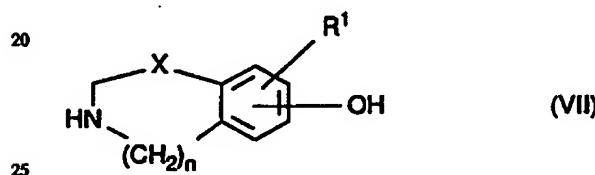
65



10 in der R², R³, A, Y, Z, und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R⁴-Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 80°C, umsetzt.

15 Verbindungen der allgemeinen Formel VI werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel V erfolgt nach den in der Peptidchemie gebräuchlichen Methoden durch Umsetzung von Verbindungen des Typs VII,

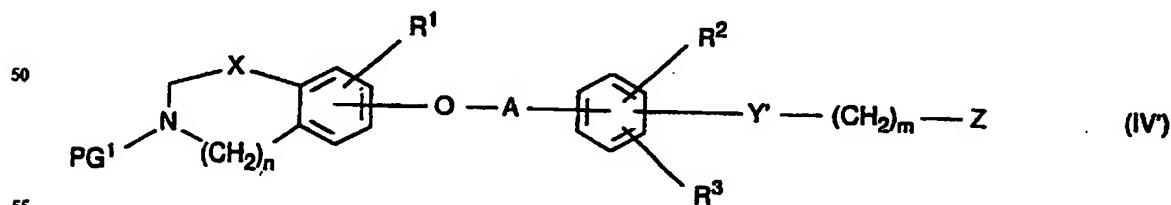


30 in der R₁, X, und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen mit den entsprechenden Reagentien wie z. B. Di-tert-butylcarbonat oder Chlorameisensäureestern in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Wasser in Gegenwart von Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, Triethylamin oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen Raumtemperatur und 50°C.

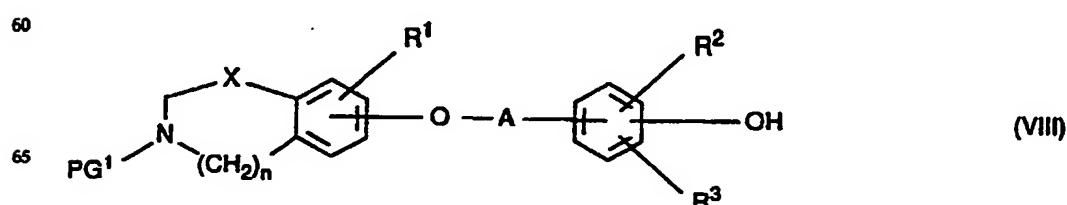
35 Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII erfolgt nach an sich bekannten Verfahren der Heterocyclensynthese (2,3-Dihydro-1H-indole und 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzodiazepine: Ch. S. J. Walpole, J. Med. Chem. 1994, 37, 1942–1954; 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline: J. M. Bobbitt, K. L. Khanna, J. M. Kiely, Chem. Ind. 1964, 1950–1951; 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzodiazepine: H. Wikström, B. Andersson, T. Elebring, S. Lagerkvist, G. Hallnemo, I. Pettersson, P.-Å. Jovall, K. Svensson, A. Ekman, A. Carlsson, J. Med. Chem. 1992, 35, 3984–3990; 2,3,4,5-Tetrahydro-benzo[f]1,4]oxazepine: A. H. Robins, DE 16 95 652, 29.04.1971).

40 Verbindungen der allgemeinen Formel IV können auch durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der R¹, PG¹, X und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI, in der R², R³, A, Y, Z, und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R⁴ eine Hydroxylfunktion bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Trimethyl- oder Triethylphosphit bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erhalten werden.

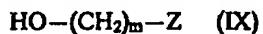
45 Verbindungen des Typs IV,



in der R¹–R³, A, X, Z, n, m und PG¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y' ein Sauerstoffatom bedeutet können auch hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII



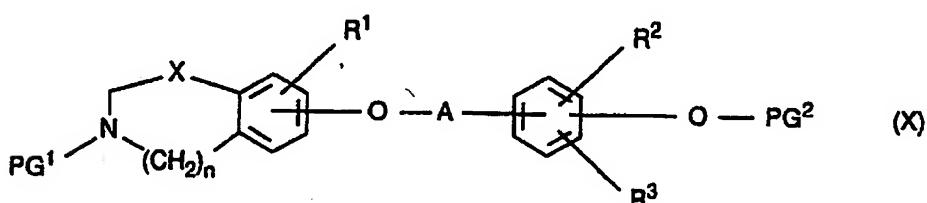
in der R^1-R^3 , A, X, PG¹ und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der Z und m die oben angegebenen Bedeutungen haben in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Trimethyl- oder Triethylphosphit bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, kondensiert.

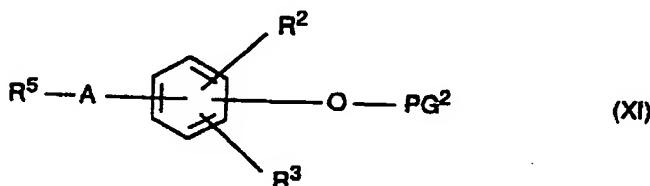
Verbindungen der allgemeinen Formel IX, sind entweder käuflich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z. B.: K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, Synth. Commun. 1985, 15, 587-598).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII stellt man her, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel X,



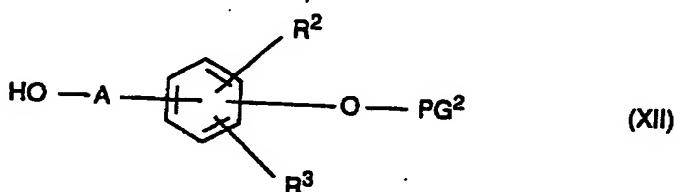
in der in der R^1-R^3 , A, X, PG¹, n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und PG² eine weitere Schutzgruppe wie z. B. die Methyl-, die Benzyl- oder die Allylgruppe sein kann, mit einem die Schutzgruppe PG² abspaltenden Reagenz zur Reaktion bringt. Die Schutzgruppenabspaltung erfolgt nach üblichen Methoden durch saure oder lewissäure Reagenzien, wie z. B. Bromwasserstoff in Eisessig, Trifluoressigsäure, etherische HCl-Lösung oder Bortrifluorid-Etherat, Titanetrachlorid, Trimethylsilyliodid oder hydrogenolytisch oder durch palladium- oder rhodiumkatalysierte Spaltung und zwar in der Weise, daß die Schutzgruppe PG¹ erhalten bleibt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XI,



in der R², R³, A, PG² die oben angegebenen Bedeutungen haben und R⁵ eine Abgangsgruppe wie Halogen, Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Toluol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en oder Ethyldiisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 100°C, umsetzt.

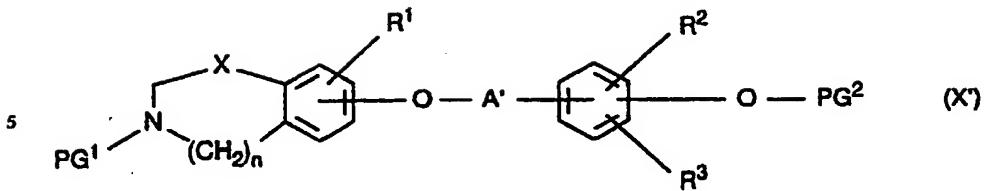
Verbindungen der allgemeinen Formel XI können nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Alkoholen der allgemeinen Formel XII,



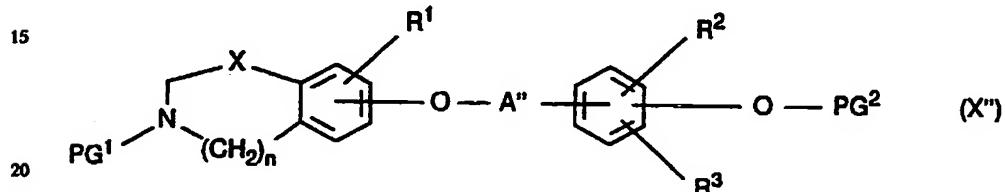
in der R², R³, A, PG² die oben angegebenen Bedeutungen besitzen hergestellt werden, beispielsweise durch Chlorierung eines Alkohols der allgemeinen Formel XII mittels Phosphorpentachlorid in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Mesitylen bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 60°C.

Verbindungen der allgemeinen Formel XII sind entweder käuflich oder literaturbekannt oder können aus käuflichen oder literaturbekannten Vorstufen nach Standardmethoden hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel X',



10 in der R¹—R³, X, PG¹, PG², n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A' eine hydroxymethylsubstituierte Methylengruppe ist, können auch hergestellt werden, in dem man eine Verbindung der allgemeinen Formel X'',



20 in der R¹—R³, X, PG¹, PG², n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und A'' eine methoxy-, ethoxy- oder allyloxycarbonylsubstituierte Methylengruppe ist, durch basische oder palladiumkatalysierte Verseifung und nachfolgender Reduktion der freien Carboxylfunktion mit milden Reduktionsmitteln wie z. B. Natriumborhydrid in inerten Lösungsmitteln wie Ethanol, Tetrahydrofuran, Dioxan in den entsprechenden Alkohol überführt.

Gewisse Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandeln.

25 Dies betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, die in einem oder mehreren Fragmenten von R¹—R³, A oder Z eine oder mehrere Carbonsäureesterfunktion tragen. Durch Standardmethoden wie z. B. durch wäßrige alkalische Hydrolyse oder durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder durch enzymatische Hydrolyse, beispielsweise in Gegenwart einer Esterase, können diese Verbindungen in Verbindungen der allgemeinen Formel I mit freien Carboxylgruppen umgewandelt werden.

30 Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen das Fragment A eine Allyloxycarbonylgruppe enthält. Durch Übergangsmetallkatalysierte Spaltung, beispielsweise durch palladiumkatalysierte Allyl-abspaltung in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines Nucleophils wie z. B. 5,5-Dimethyl-cyclohexan-1,3-dion oder Piperidin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, erhält man die freie Carbonsäure.

35 Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen einer oder mehrere der Substituenten R¹—R³ eine oder mehrere Benzyloxygruppen enthält. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, wird die Benzyloxygruppe dabei durch das Wasserstoffatom ersetzt. Die Entfernung der Benzyloxygruppe gelingt auch durch Umsetzung mit einer starken Säure wie Trifluoresigsäure in Gegenwart von Mesitylen, Anisol oder Thioanisol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder durch Behandlung mit Lewissäuren wie BF₃-Etherat in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, Acetonitril, Diethylether oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und Siedepunkt des Lösungsmittels oder durch Behandlung mit Trimethylsilyliodid bei Temperaturen zwischen 0°C und Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur in inerten Lösungsmitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder Chloroform.

40 Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt oder indem man enzymatisch hydrolysiert.

45 Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

50

1. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
2. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
3. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminomethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
4. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminomethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
5. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminoethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure
6. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(1-iminoethyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester
7. [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure

8. [4-(1-Acetyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester

9. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(dimethyl-carbamoyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

10. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(dimethyl-carbamoyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 5

11. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-methyl-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

12. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-methyl-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester 10

13. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(cyclopropyl-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

14. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(cydopropyl-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

15. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure 15

16. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-hexyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

17. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(iminophenyl-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure 20

18. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(iminophenyl-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

19. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäure

20. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester 25

21. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

22. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

23. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure 30

24. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester

25. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure 35

26. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester

27. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-essigsäure

28. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-phenyl]-essigsäureethylester 40

29. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure

30. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester 45

31. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3H-imidazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäure

32. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3H-imidol-4-ylmethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester

33. [4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yloxy]-essigsäure 50

34. [4-(2-Amino-ethoxy)-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester

35. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäure

36. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester 55

37. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3-hydroxy-propoxy)-phenyl]-essigsäure

38. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(3-hydroxy-propoxy)-phenyl]-essigsäureethylester

39. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure 60

40. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester

41. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-iminohexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäure

42. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-iminohexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester 65

43. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-ethoxycarbonyl-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäure

44. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-ethoxycarbonyl-imino-hexahydro-pyrimidin-5-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester

45. [2-(Amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-guanidino-ethoxy)-phenyl]-essigsäure

46. [2-(Amino-imino-methyl)-1,w2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-[4-(2-guanidino-ethoxy)-phenyl]-essigsäureethylester

47. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

48. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

49. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

50. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

51. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin

52. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin

53. (Imino-[7-methoxy-8-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-methyl)-amin

54. (Imino-[7-methoxy-8-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-methyl)-amin

55. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-methyl]-amin

56. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-methyl]-amin

57. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

58. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

59. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

60. [3-(Amino-imino-methyl)-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

61. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäure

62. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäureethylester

63. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäure

64. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[3-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-essigsäureethylester

65. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

66. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

67. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

68. [3-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

69. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin

70. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-imino-methyl]-amin

71. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäure

72. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäureethylester

73. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäure

74. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-[4-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin-7-yloxy]-essigsäureethylester

75. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

76. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

77. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

78. [4-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]-]oxazepin-7-yloxy]-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

79. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-3,5-dihydro-2H-benzo[f][1,4]-]oxazepin-

4-yl)-imino-methyl]-amin
 80. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-3,5-dihydro-2H-benzo[f]1,4-]oxazepin-4-yl)-imino-methyl]-amin
 81. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 82. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 83. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 84. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 85. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 86. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 87. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 88. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 89. [(5-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-imino-methyl]-amin
 90. [(5-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-6-methoxy-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-imino-methyl]-amin
 91. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäure
 92. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäureethylester
 93. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäure
 94. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-essigsäureethylester
 95. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 96. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 97. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 98. [2-(Amino-imino-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-8-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 99. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
 100. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
 101. [(7-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin
 102. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-amin
 103. [Imino-(7-[4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-amin
 104. (Imino-(7-[4-(piperidin-4-yloxy)-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)methyl)-amin
 105. (Imino-(7-[4-(pyrrolidin-3-yloxy)-benzyloxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)methyl)-amin
 106. [3-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure
 107. [3-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester
 108. 5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-benzoësäure
 109. 5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-benzoësäureethylester
 110. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-phenyl]-essigsäure
 111. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester
 112. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-phenoxyl]-essigsäure
 113. [5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-phenoxyl]-essigsäureethylester
 114. 3-[5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-phenyl]-propionsäure

115. 3-[5-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-2-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy-methyl]-phenyl]-propionsäureethylester

116. 4-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-4-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-buttersäure

117. 4-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-4-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-buttersäureethylester

118. 2-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-ethanol

119. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

120. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

121. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

122. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

123. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure

124. [2-(Amino-imino-methyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester

125. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-essigsäure

126. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-essigsäureethylester

127. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

128. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

129. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

130. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

131. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäure

132. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

133. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäure

134. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-[1-(1-imino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-essigsäureethylester

135. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäure

136. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-(piperidin-4-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester

137. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäure

138. [2-(Amino-imino-methyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-yloxy]-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-essigsäureethylester

139. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-benzyloxy]-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin

140. [(6-[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-imino-methyl]-amin

141. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-3-hydroxy-phenyl]-2-(aminoimino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure

142. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-3-hydroxy-phenyl]-2-(aminoimino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester

143. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäure

144. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-benzyloxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäureethylester

145. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[1-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-hydroxy-ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäure

146. 2-(Amino-imino-methyl)-7-[1-[4-[1-(amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-2-hydroxy-ethoxy]-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6-carbonsäureethylester.

7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

1. 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Zu einer Suspension von 16.4 g (0.079 mol) 7-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-hydroacetat (analog J. M. Bobbitt, K. L. Khanna, J. M. Kiely, Chem. Ind. 1964, 1950–1951) und 32.6 ml (0.235 mol) Triethylamin in 164 ml Methylenechlorid wird bei 5°C eine Lösung von 17.1 g (0.079 mol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 170 ml Methylenchlorid getropft. Nach 1-stdg. Rühren bei 5°C wird die entstandene klare Lösung eingeengt, der Rückstand in Essigester gelöst und nacheinander jeweils 3 x mit je 50 ml 1 N Essigsäure, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen wird der Rückstand mit Isohexan verrieben, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 17.5 g (0.070 mol; 88.9%) der Titelverbindung mit Schmp. 140–142.5°C als weißen Feststoff

2. (4-Benzylxy-phenyl)-chlor-essigsäureethylester

Eine Lösung von 14.3 g (4-Benzylxy-phenyl)-hydroxy-essigsäureethylester (0.050 mol) in 250 ml Methylenchlorid wird bei 5° mit 10.4 g Phosphorpentachlorid (0.050 mol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 13.0 g (0.043 mol; 85.3%) der Titelverbindung als gelben, kristallinen Feststoff mit Schmp. 45–47°C.

3. 7-[(4-Benzylxy-phenyl)-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1 1.4 g (4-Benzylxy-phenyl)-chlor-essigsäureethylester (0.037 mol) und 7.5 g (0.030 mol) 7-Hydroxy-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 150 ml Acetonitril wird mit 8.4 g (0.060 mol) Kaliumcarbonat versetzt und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Filtrat eingeengt und der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 15.2 g (97.9%) der Titelverbindung als weißen, kristallinen Feststoff mit Schmp. 85–87°C.

4. 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

10.8 g (0.020 mol) 7-[(4-Benzylxy-phenyl)-ethoxycarbonyl-methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester werden in 200 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 2.0 g Palladium/Kohle (10%) unter Normaldruck 3 h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 480 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Man erhält als Rückstand 7.8 g (0.018 mol; 91.2%) der Titelverbindung als weißen, kristallinen Feststoff mit Schmp. 152–155°C.

5. 7-[(4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 4.3 g (0.010 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 2.2 g (0.011 mol) 4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (analog K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, Synth. Commun. 1985, 15, 587–598) und 3.3 g (0.013 mol) Triphenylphosphin in 100 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.0 ml (0.013 mol) Azodicarbonyl-diethylester versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 4.6 g (0.0075 mmol; 75.3%) der Titelverbindung als gelbes Öl EI-MS: 610 (M⁺).

6. [4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 4.6 g (0.0075 mol) 7-[(4-(1-tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl)-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 50 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Diethylether wird der ausgefallene, weiße Feststoff abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 2.6 g (0.0054 mol; 71.7%). Schmp.: 215–222°C.

7. [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

Eine Lösung von 1.65 g (0.0034 mol) [4-(Piperidin-4-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]-essigsäureethylester-dihydrochlorid und 2.00 g (0.0136 mol) 1H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 1992, 57, 2497–2502) in 2.5 ml Dimethylformamid wird bei 5°C mit 9.3 ml (0.0544 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 25 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 25 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15–25 µm) chromatogra-

phiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 8 : 2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen i. Vak. (10⁻² Torr) erhält man 1.5 g (0.0026 mol; 77.7%) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 120°C.

5

Beispiel 2

[4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäure-dihydrochlorid

10 Eine Lösung von 567 mg (0.0010 mol) [4-[1-(Amino-imino-methyl)-piperidin-4-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-imino-methyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid wird in einer Mischung aus 10 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst und bei 5°C mit 4 ml 1 N NaOH-Lösung versetzt. Nach 1-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Wasser gelöst und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15–25 µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃CN 7 : 3, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 400 mg (0.0007 mol; 74.1%) der Titelverbindung als weißen Feststoff mit Schmp. 95°C.

Beispiel 3

20 [4-[1-(Amino-imino-methyl)-Pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

25 1.
7-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester

30 Eine Lösung von 3.90 g (0.0091 mol) 7-[Ethoxycarbonyl-(4-hydroxy-phenyl)methoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester, 1.87 g (0.0100 mol) (R)-4-Hydroxy-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (analog K. L. Bhat, D. M. Flanagan, M. M. Jouillé, *Synth. Commun.* 1985, 15, 587–598) und 3.60 g (0.0137 mol) Triphenylphosphin in 75 ml Tetrahydrofuran wird bei 5°C mit 2.15 ml (0.0137 mol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand zur Reinigung an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: Isohexan/Essigester 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen erhält man 2.20 g (0.0037 mol; 40.5%) der Titelverbindung als farbloses Öl. EI-MS: 596 (M⁺).

35

2.

[4-(Pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]essigsäureethylester-dihydrochlorid

40 Eine Lösung von 2.20 g (0.0037 mol) 7-[4-(1-tert-Butoxycarbonyl-pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-ethoxycarbonylmethoxy]-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester in 25 ml Ethanol wird bei 5°C mit 50 ml etherischer HCl-Lösung versetzt und anschließend 5 h bei 5°C gerührt. Nach Zugabe von 25 ml Ether wird der ausgefallene, helobraune Feststoff abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 0.80 g (0.0017 mol; 45–9%). Schmp.: 50°C.

45

3.

[4-[1-(Amino-imino-methyl)-pyrrolidin-3-(S)-yloxy]-phenyl]-[2-(amino-iminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy]-essigsäureethylester-dihydrochlorid

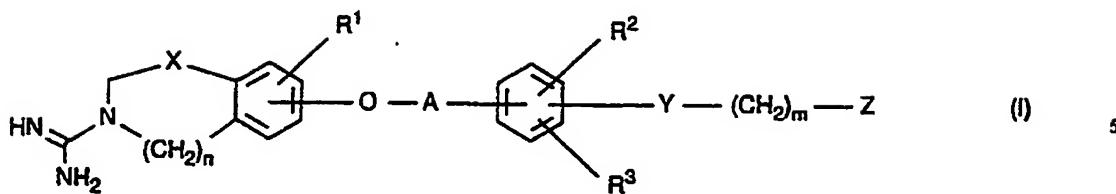
50 Eine Lösung von 0.80 g (0.0017 mol) [4-(Pyrrolidin-3-(S)-yloxy)-phenyl]-[(1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-7-yloxy)]essigsäureethylester-dihydrochlorid und 1.00 g (0.0068 mol) 1-H-Pyrazol-1-carboxamidin-hydrochlorid (Lit.: M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2497–2502) in 1.5 ml Dimethylformamid wird bei 5°C mit 4.7 ml (0.0272 mol) Diisopropylethylamin versetzt. Nach 48-stdg. Rühren bei Raumtemperatur wird 4 x mit je 20 ml Diethylether versetzt und abdekantiert. Der verbleibende Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst, mit 2 N HCl auf pH 3 eingestellt und mittels präparativer HPLC (RP-18-Säule, 15–25 µm) chromatographiert (Laufmittel: H₂O, pH 3; H₂O/CH₃OH 8 : 2, pH 3). Nach Einengen der entsprechenden Säulenfraktionen und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr) erhält man 0.50 g (0.0009 mol; 52.9%) der Titelverbindung als leicht gelblichen Feststoff mit Schmp. 90°C.

Patentansprüche

60

1. Verbindungen der Formel I

65



in der

R^1, R^2, R^3 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine Hydroxyalkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkinylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, eine Alkenyloxygruppe, eine Alkinyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylgruppe, eine Alkinyloxycarbonylgruppe, eine Carboxyalkylgruppe, eine Alkoxy carbonylalkylgruppe, eine Alkenyloxycarbonylalkylgruppe oder eine Alkinyloxycarbonylalkylgruppe bedeuten, 10

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe bedeutet, die gewünschtenfalls mit Substituenten wie Hydroxyl-, Carboxyl-, Alkoxy carbonylgruppen oder Halogenatomen versehen ist; 15

X eine Einfachbindung, eine Alkylen- oder Alkylenoxygruppe bedeutet;

Y eine Einfachbindung, ein Chalkogenatom oder eine Carbonylgruppe sein kann; 20

Z ein gesättigtes oder ungesättigtes, gegebenenfalls substituiertes, heterocyclisches oder carbocyclisches Ringsystem, eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Alkoxy carbonylgruppe oder eine Alkylgruppe bedeutet;

n 1 oder 2 bedeutet und

m eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 bedeutet,

sowie Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze davon und optische Isomere. 25

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

in der

R^1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Methoxycarbonyl- oder eine Ethoxycarbonylgruppe bedeutet;

R^2, R^3 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Benzyloxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Carboxymethylgruppe, eine Carboxyethylgruppe, eine Carboxymethoxygruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethylgruppe, eine Methoxy- oder Ethoxycarbonylethylgruppe, eine Methoxycarbonylmethoxy- oder Ethoxycarbonylmethoxygruppe bedeuten; 30

A eine Methylengruppe bedeutet, die gegebenenfalls mit einer Carboxyl-, Carboxymethyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl oder Hydroxymethylgruppe substituiert sein kann;

X eine Einfachbindung, eine Methylengruppe, eine Ethylengruppe oder das Fragment $-\text{CH}_2-\text{O}-$ bedeutet;

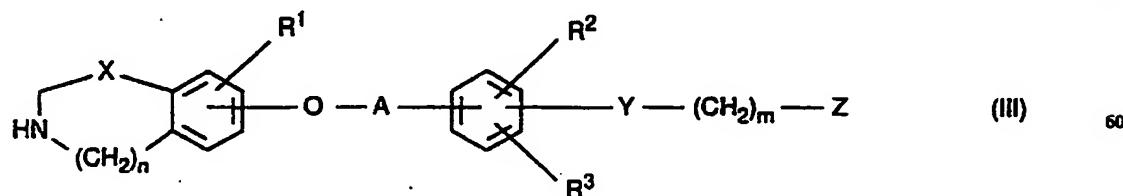
Y ein Sauerstoffatom bedeutet;

Z einen 4-Tetrahydropyranrest, einen 2-Tetrahydrofuranylrest, einen 3-Tetrahydrofuranylrest, eine Aminogruppe, eine Hydroxygruppe, eine Methoxygruppe, eine Carboxylgruppe, eine Ethoxycarbonylgruppe, eine Guanidinogruppe, eine freie oder gegebenenfalls ethylenverbrückte Amidinogruppe, einen 4-Imidazolylrest, einen in 2-Stellung imino- oder ethoxycarbonylimino-substituierten 5-Hexahydropyrimidinrest bedeutet, oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 2-Pyrrolidinylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 3-Pyrrolidinylrest oder einen am Stickstoff unsubstituierten oder substituierten 4-Piperidinylrest bedeutet, wobei der Substituent eine Amidinogruppe, eine Formimidoylgruppe, eine Acetimidoylgruppe, eine Ethylimidoylgruppe, eine *n*-Butylimidoylgruppe, eine Cyclopropylimidoylgruppe, eine *N*-Methylacetimidoylgruppe, eine Benzimidoylgruppe, eine Acetylgruppe oder eine *N,N*-Dimethylaminocarbonylgruppe sein kann; 40

n 1 oder 2 und

m 0, 1, 2 oder 3 sein kann.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III



in der

R^1-R^3, A, X, Y, Z, n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Guanylierungsreagenz wie beispielsweise 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin oder *S*-Methylthioharnstoff in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0°C und 65

Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 0 bis 30°C in Gegenwart einer Hilfsbase wie z. B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin zur Reaktion bringt und die erhaltenen Verbindungen gewünschtenfalls in ihre Hydrate, Solvate, physiologisch verträgliche Salze oder optische Isomeren unterführt.

5 4. Pharmazeutische Zielsetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antithromboembolischer Wirkung.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65